



TECH CENTER 1600/2900

**RECEIVED**  
DEC 17 2001

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 100 33 337.0  
**Anmeldetag:** 08. Juli 2000  
**Anmelder/Inhaber:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,  
Ingelheim/DE  
**Bezeichnung:** Biphenylcarbonsäureamide, ihre Herstellung und  
ihre Verwendung als Arzneimittel  
**IPC:** C 07 C, C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

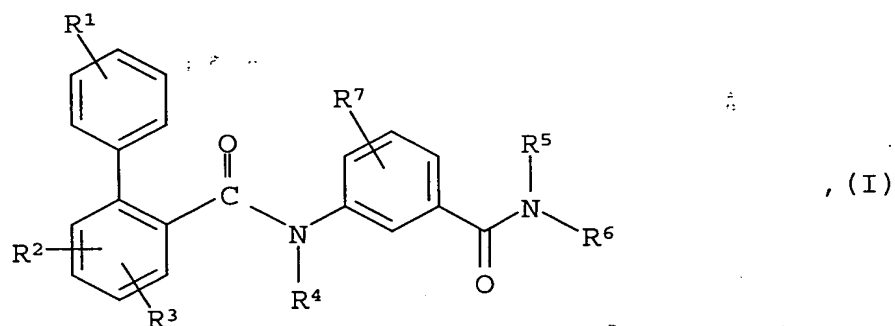
München, den 19. April 2001  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

Joost

Biphenylcarbonsäureamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung  
als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Biphenylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>6</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Arylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylamino-, Heteroarylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroarylamino-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-7</sub>-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-(C<sub>1-8</sub>-alkoxy)-carbonylamino-

einen Aryl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-arylrest,

einen Heteroarylrest,

einen durch einen Heteroarylrest substituierten Arylrest,

einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-( $C_{1-3}$ -alkyl)-carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

einen Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylrest,

eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, die terminal

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen Arylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Heteroarylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Arylrest, der durch einen Aryl- oder Heteroarylrest, durch eine 4- 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Phenylaminosulfonyl- oder Phenylsulfonylamino- gruppe substituiert ist,

durch einen  $C_{3-7}$ -Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-8}$ -Alkyl-carbonyl-,  $C_{1-8}$ -Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-( $C_{1-3}$ -alkyl-carbonyl)-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-,

Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylgruppe oder

durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Heteroaryloxycarbonyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe,

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroarylcarbonylaminogruppe

substituiert ist,

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe,

wobei unter einem vorstehend genannten Arylrest ein Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylrest zu verstehen ist,

unter einem vorstehend genannten Heteroarylrest ein über ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom verknüpfter 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, der

eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält oder

zwei Iminogruppen und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

oder ein über ein Kohlenstoffatom verknüpfter 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, zu verstehen ist,

und wobei sowohl an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

ein an ein Stickstoffatom der vorstehend genannten 5-gliedrigen monocyclischen oder kondensierten Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

alle vorstehend genannten Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-,

Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten oder heteroaromatischen Molekülteilen, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

in allen vorstehend genannten 4- 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

zusätzlich eine in den vorstehend genannten Resten vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrugrestes vorliegen kann,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

$R_e$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_f$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_g$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der  $R_e$  bis  $R_g$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vor- und nachstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein, sofern nichts anderes erwähnt wurde.



Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>6</sup> eine geradkettig<sup>2</sup>e oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylamino-, 1-Naphthylamino- oder 2-Naphthylaminogruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonylamino-

eine Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylphenylgruppe, die in den aromatischen Teilen jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine geradkettig<sup>2</sup>e oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Al-

kylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine Heteroarylgruppe oder eine Heteroaryl-phenylgruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine geradkettige C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoffatom oder im Fall der beiden erstgenannten Gruppen auch über ein Stickstoffatom gebundene Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinoxalinyl- oder Chinazolinylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe substituiert ist, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung der Piperazinogruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder substituiert sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonylphenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe oder

durch eine Hydroxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-,  
Phenyloxycarbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Phenoxy- oder Phenyl-  
 $C_{1-3}$ -alkoxygruppe oder

durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  
 $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonylamino-, N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-carbo-  
nylamino-, Phenylcarbonylamino- oder N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)phenylcar-  
bonylaminogruppe

substituiert ist,

oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom  
eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino- oder  
Thiomorpholinogruppe, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung  
der Piperazinogruppe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Al-  
kyl-carbonyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl- oder  
Phenylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, unter einer vor-  
stehend genannten Heteroarylgruppe eine 2-Pyridyl-, 3-Pyri-  
dyl-, 4-Pyridyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-,  
2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 1-Imidazolyl-,  
2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-,  
4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl- oder  
[1,2,3]-Thiadiazol-4-ylgruppe zu verstehen ist und

alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen,  
aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlen-  
stoffgerüst zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,  
durch eine Cyanogruppe oder durch eine geradkettige oder

verzweigte  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

oder/und ein an ein Stickstoffatom einer Heteroarylgruppe oder heteroaromatischen Molekülteils gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R^1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^6$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Phenylaminogruppe,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-carbonylamino- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylaminogruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylphenylgruppe,

eine geradkettige  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die terminal

durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe, die jeweils durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch

eine Trifluormethyl- oder Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl- oder 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl- oder [1,2,3]-Thiadiazol-4-ylgruppe substituiert ist, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte 4-Piperidinygruppe,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe oder

durch eine Hydroxycarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe oder

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylaminogruppe

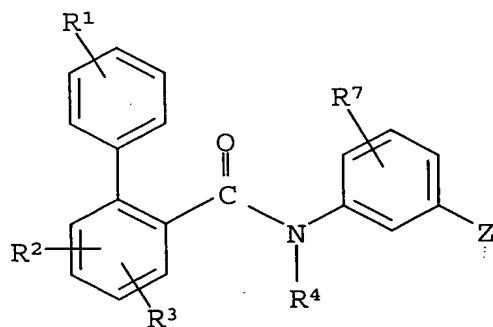
substituiert ist, bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Cyano- oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



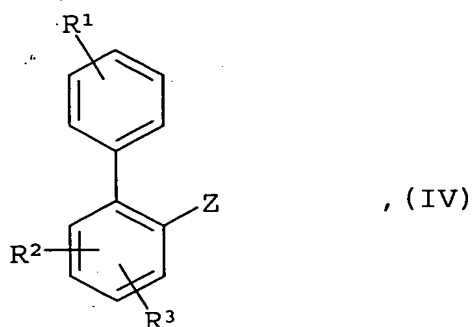
in der

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel III in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $160^\circ\text{C}$ , durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels, z. B. Propanphosphonsäurecycloanhydrid oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $160^\circ\text{C}$ , durchgeführt werden.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

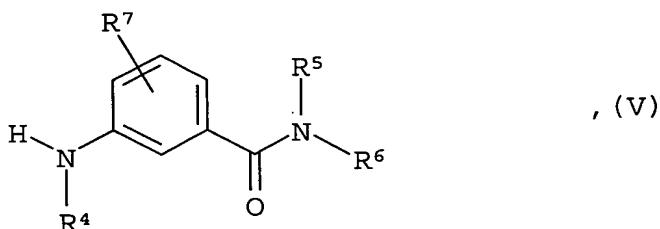




in der

R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R⁴ und R⁷ wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung kann entsprechend den vorstehend bei Verfahren (a) genannten Bedingungen erfolgen.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende

Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzyl-

chlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem

entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-,

tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetraäthylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls

in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, ins-

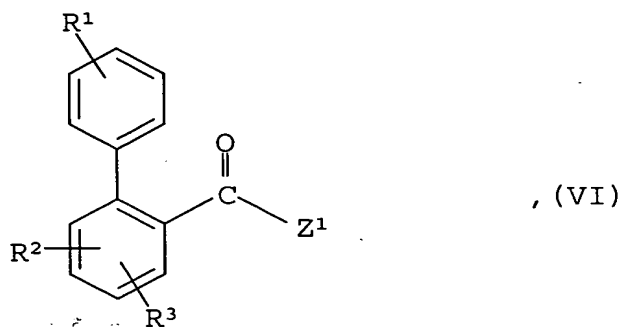
besondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

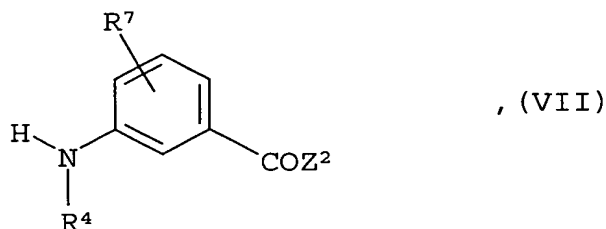
Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  bis  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^1$  eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der  $R^4$  bis  $R^7$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^2$  ein Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Die Amine der allgemeinen Formel III, in denen  $R^6$  einen Heteroaryl-arylrest oder eine Heteroaryl-aryl- $C_{1-6}$ -alkylgruppe darstellt, können beispielsweise durch Aufbau des heteroaromatischen Ringes aus geeignet substituierten Aryl- oder Aryl- $C_{1-6}$ -alkyl-Edukten, etwa durch Kondensationsreaktionen mit geeigneten Dicarbonylverbindungen, hergestellt werden.

Die Biphenyl-2-carbonsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder lassen sich mittels literaturbekannter Verfahren aus entsprechenden Biphenyl-Edukten herstellen.



Die 3-Amino-benzoesäureamide gemäß der allgemeinen Formel VI sind ebenfalls literaturbekannt oder lassen sich in einfacher Weise aus gegebenenfalls substituierten 3-Aminobenzoesäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen herstellen.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierete Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400  $\mu\text{M}$  Phosphatidylcholin, 75  $\mu\text{M}$  Cardiolipin und 10  $\mu\text{M}$  [ $^{14}\text{C}$ ]-Triolein (68,8  $\mu\text{Ci/mg}$ ). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5  $\mu\text{M}$  Triolein und 15  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transfer-

prozeß durch Zugabe von 500 µl einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [3H] und [14C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenkern, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterolsorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zel-

lulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

#### Beispiel 1

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

##### a. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril

Eine Lösung aus 20.0 g (0.118 mol) 4-Cyanophenylhydrazin und 19.1 g (0.118 mol) Benzoylacetone in 600 ml Methanol wird mit 16.7 ml Triethylamin versetzt und zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan/Wasser verteilt und die vereinigten organischen Extrakte getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 22.2 g (73% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.9 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (259.31)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 260

##### b. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin

22.2 g (0.086 mol) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril werden in 660 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol = 4:1 eluiert wird.

Ausbeute: 22 g (97 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (263.35)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 264

M<sup>+</sup> = 263

c. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureethylester

1.6 g (9.9 mmol) 3-Aminobenzoesäureethylester werden in 80 ml Tetrahydrofuran und 2.8 mol (20 mmol) Triethylamin vorgelegt, eine Lösung aus 2.3 g (9.9 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid wird zugetropft und 1 Stunde nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester/Wasser verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 3.5 g (98 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

d. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure

3.5 g (9.7 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureethylester werden in 100 ml Methanol und 15 ml 2 molare Natronlauge 1 Stunde bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit 2 molarer Salzsäure angesäuert. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 3.2 g (99% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

e. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäurechlorid

490 mg (1.5 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure werden in 5 ml Thionylchlorid unter Zusatz von 3 Tropfen Dimethylformamid 1 Stunde gerührt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 518 mg (100% der Theorie).

f. N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Ein Gemisch aus 518 mg (1.5 mmol) 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäurechlorid, 390 mg (1.5 mmol) 4-(3-Methyl-

5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin und 0.7 ml (5 mmol) Triethylamin werden in 20 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol 0-4 % eluiert wird.

Ausbeute: 340 mg (40% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (576.70)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 577

(M-H)<sup>-</sup> = 575

(M+Na)<sup>+</sup> = 599

### Beispiel 2

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>38</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (630.67)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 631

(M-H)<sup>-</sup> = 629

(M+Na)<sup>+</sup> = 653

### Beispiel 3

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{37}H_{30}N_4O_2$  (562.67)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 563  
 $(M-H)^-$  = 561  
 $(M+Na)^+$  = 585

#### Beispiel 4

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 50:1)

$C_{37}H_{29}FN_4O_2$  (580.66)

Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 579  
 $(M+Na)^+$  = 603

#### Beispiel 5

N-[4-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$  (607.64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 608  
 $(M-H)^-$  = 606  
 $(M+Na)^+$  = 630

### Beispiel 6

N-[4-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-  
(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin  
Ausbeute: 35 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (539.64)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 540

(M-H)<sup>-</sup> = 538

(M+Na)<sup>+</sup> = 562

### Beispiel 7

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Eine Lösung aus 0.3 g (0.8 mmol) 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 0.1 g (0.8 mmol) 4-Phenyl-benzylamin und 0.5 ml (4.6 mmol) N-Methylmorpholin in 25 ml Dichlormethan wird bei -10°C mit 0.9 ml (1.6 mmol) Propanphosphonsäurecycloanhydrid (50 Gewichts-% in Essigester) versetzt und 2 Stunden unter Kühlung gerührt. Der Ansatz wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 100%-Dichlormethan bis Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 20:77.5:2.5 eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (47 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (550.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 549

#### Beispiel 8

N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Picolylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 81 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$  (475.47)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 474$

#### Beispiel 9

N-(2-Phenylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 2-Phenylethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 60 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$  (488.51)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 487$

#### Beispiel 10

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Benzoylamino-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)



$C_{34}H_{27}N_3O_3$  (525.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 524$

#### Beispiel 11

N-(2-Acetylamino-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-(2-Amino-ethyl)-acetamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 41 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{25}H_{22}F_3N_3O_3$  (469.46)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 468$

#### Beispiel 12

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Benzoylamino-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{26}F_3N_3O_3$  (593.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 592$

#### Beispiel 13

N-Phenyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Anilin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 59 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (460.46)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 459

(M+Na)<sup>+</sup> = 483

#### Beispiel 14

N-Methyl-N-propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-  
amino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-Methyl-propylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 44 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (440.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 439

#### Beispiel 15

N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und β-Alanin-ethylester in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 11 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (484.48)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 483

(M+Na)<sup>+</sup> = 507

#### Beispiel 16

N-tert.Butoxycarbonylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Hydrazinoameisensäure-tert.butylester in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{26}H_{24}F_3N_3O_4$  (499.49)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 498$

#### Beispiel 17

N-Phenylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Phenylhydrazin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 8 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$  (475.47)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 474$

$(M+Na)^+ = 498$

#### Beispiel 18

N-(N-tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 38 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{32}H_{34}F_3N_3O_4$  (581.64)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 580$

$(M+Na)^+ = 604$

#### Beispiel 19

N-Phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{28}H_{21}F_3N_2O_2$  (474.49)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 473$

$(M+Na)^+ = 497$

#### Beispiel 20

N-(Biphenyl-2-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 2-Phenyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 65 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{25}F_3N_2O_2$  (550.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 549$

$(M+Na)^+ = 573$

### Beispiel 21

#### N-Propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Propylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 33 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (426.44)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 425

(M+Na)<sup>+</sup> = 449

### Beispiel 22

#### N-Ethoxycarbonylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Glycinethylesterhydrochlorid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (470.45)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 469

(M+Na)<sup>+</sup> = 493

### Beispiel 23

#### N-Dimethylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N,N-Dimethylhydrazin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{23}H_{20}F_3N_3O_2$  (427.43)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 426$

$(M+H)^+ = 428$

$(M+Na)^+ = 450$

#### Beispiel 24

N-Phenylmethyl-N-methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-Methyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 95 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$  (488.51)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 487$

$(M+Na)^+ = 511$

#### Beispiel 25

N-[4-(Phenylmethyl)-phenyl]-3-(4-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und 3-Amino-N-(4-benzyl-phenyl)-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$  (496.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 495$

### Beispiel 26

N-(Biphenyl-3-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{25}F_3N_2O_2$  (550.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 549$

$(M+Na)^+ = 573$

### Beispiel 27

N-[4-(1H-Imidazol-2-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(1H-Imidazol-2-yl)benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 96 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

$C_{30}H_{24}N_4O_2 \times HCl$  (472.54/509.01)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 473$

### Beispiel 28

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

$C_{33}H_{26}N_2O_2$  (482.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 481$

$(M+H)^+ = 483$

$(M+Na)^+ = 505$

### Beispiel 29

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(4-Hydroxyphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 6 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

$C_{33}H_{26}N_2O_3$  (498.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 497$

$(M+Cl)^- = 533/35$  (Chlorisotope)

### Beispiel 30

N-(Piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-trifluoracetat

0.2 g (0.27 mmol) N-(N-tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid werden in 30 ml Dichlormethan und 3 ml Trifluoressigsäure 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 0.2 g (98 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{27}H_{26}F_3N_3O_2 \times CF_3COOH$  (481.52/595.55)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 482$



### Beispiel 31

N-[N-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl-methyl]-  
3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid  
Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Piperidin-4-yl-methyl)-  
3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure-  
amid-trifluoracetat und N-Methyl-N-phenyl-carbamoylchlorid in  
Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.57 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (614.67)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 613

### Beispiel 32

N-[4-(3-Methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-  
trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphe-  
nyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(5-tert.-Butyl-3-me-  
thyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz  
von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (610.69)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 609

(M+H)<sup>+</sup> = 611

(M+Na)<sup>+</sup> = 633

### Beispiel 33

N-Methyl-N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-  
3-(4'-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbon-  
säurechlorid und N-Methyl-N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-  
yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran  
unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

$C_{39}H_{34}N_4O_2$  (590.73)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 589$

$(M+H)^+ = 591$

#### Beispiel 34

N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

3.2 mg (10  $\mu$ mol) 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure werden in 0.4 ml Dimethylformamid vorgelegt und nach Zugabe von 1.6 mg (15  $\mu$ mol) 3-Picolylamin, 3.9 mg (12  $\mu$ mol) O-(Benzo-triazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) und 7 mg (50  $\mu$ mol) N-Ethyl-diisopropylamin 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird eingedampft.

$R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{26}H_{21}N_3O_2$  (407.47)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 408$

#### Beispiel 35

N-Phenyl-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, Anilin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{26}H_{20}N_2O_2$  (392.46)

Massenspektrum:  $(M+Na)^+ = 415$

#### Beispiel 36

N-tert. Butyl-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, tert. Butylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

$R_f$ -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{24}H_{24}N_2O_2$  (372.47)

Massenspektrum:  $(M+Na)^+ = 395$

### Beispiel 37

N-Hydroxyethyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-Aminoethanol, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{22}H_{20}N_2O_3$  (360.41)

Massenspektrum:  $(M+Na)^+ = 383$

### Beispiel 38

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, N,N-Dimethylethylendiamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

$C_{24}H_{25}N_3O_2$  (387.48)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 388$

$M^+ = 387$

### Beispiel 39

N-(2-Carboxy-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-natriumsalz

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure,  $\beta$ -Alanin, TBTU, Natronlauge und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{23}H_{19}NaN_2O_4$  (410.41), freie Säure  $C_{23}H_{20}N_2O_4$  (388.42)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 387$

#### Beispiel 40

N-(4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 18 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (558.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 557

(M+H)<sup>+</sup> = 559

(M+Na)<sup>+</sup> = 581

#### Beispiel 41

N-(4-Phenylaminosulfonyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Aminomethyl-N-phenylbenzolsulfonamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 73 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (629.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 628

(M+H)<sup>+</sup> = 630

(M+Na)<sup>+</sup> = 652

#### Beispiel 42

N-(4-Piperidin-1-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Piperidin-1-yl-benzyl-

amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäure-cycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 47 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (557.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 556

(M+Na)<sup>+</sup> = 580

#### Beispiel 43

N-(4-Phenylsulfonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Phenylsulfonylamino-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (629.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 628

(M+H)<sup>+</sup> = 630

(M+Na)<sup>+</sup> = 652

#### Beispiel 44

N-[4-(2-Methyl-pyrrol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(2-Methyl-pyrrol-1-yl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (553.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 552

(M+H)<sup>+</sup> = 554

(M+Na)<sup>+</sup> = 576

#### Beispiel 45

N-(2'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(2-Methylphenyl)benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 21 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{27}F_3N_2O_2$  (564.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 563$

$(M+Na)^+ = 587$

#### Beispiel 46

N-(4-tert. Butyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-tert. Butyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{29}F_3N_2O_2$  (530.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 529$

$(M+Na)^+ = 553$

#### Beispiel 47

N-(4-Isopropyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Isopropylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (516.56)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 515

(M+Na)<sup>+</sup> = 539

#### Beispiel 48

N-(4-Brom-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Brombenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 51 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (553.38)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 551/53 (Bromisotope)

(M+Na)<sup>+</sup> = 575/77 (Bromisotope)

#### Beispiel 49

N-(4-Trifluormethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Trifluormethyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 48 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (542.48)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 541

(M+Na)<sup>+</sup> = 565

#### Beispiel 50

N-(4-Acetylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Acetylaminobenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 38 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (531.53)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 554

#### Beispiel 51

N-(1H-Benzimidazol-2-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 2-(Aminomethyl)-benzimidazol in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 19 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (514.51)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 513

(M+H)<sup>+</sup> = 515

#### Beispiel 52

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(4'-Methylphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 21 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)



$C_{35}H_{27}F_3N_2O_2$  (564.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 563$

$(M+Na)^+ = 587$

### Beispiel 53

N-(4-Methyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Methylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 82 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$  (488.51)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 487$

$(M+Na)^+ = 511$

### Beispiel 54

N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Biphenyl-2-carbonsäurechlorid und N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran und Triethylamin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$  (496.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 495$

$(M+Na)^+ = 519$

### Beispiel 55

N-(Biphenyl-4-methyl)-4-methyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-4-methyl-benzoesäure und Biphenyl-4-methylamin in Dichlor-

methan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (496.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 495

### Beispiel 56

#### Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

##### Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

### Beispiel 57

#### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

##### Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horsten bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

### Beispiel 58

#### Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

##### Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorge-mischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

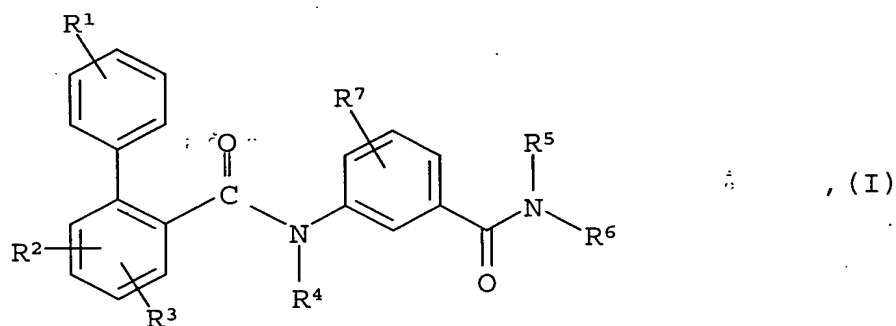
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblong-förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

### Patentansprüche

#### 1. Biphenylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

$R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R^6$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,

eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminogruppe, wobei



eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, die terminal

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen Arylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Heteroarylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Arylrest, der durch einen Aryl- oder Heteroarylrest, durch eine 4- 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Phenylaminosulfonyl- oder Phenylsulfonylamino- gruppe substituiert ist,

durch einen  $C_{3-7}$ -Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-8}$ -Alkyl-carbonyl-,  $C_{1-8}$ -Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl- ( $C_{1-3}$ -alkyl-carbonyl)-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylgruppe oder

durch eine Hydroxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl-, Heteroaryloxy-carbonyl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonyl- oder Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige oder verzweigte  $C_{2-6}$ -Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-Aryl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe,

durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-arylcarbonylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-Gruppe

substituiert ist,

oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

$R^7$  ein Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe bedeuten,

wobei unter einem vorstehend genannten Arylrest ein Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylrest zu verstehen ist,

unter einem vorstehend genannten Heteroarylrest ein über ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom verknüpfter 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, der

eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält oder

zwei Iminogruppen und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,



oder ein über ein Kohlenstoffatom verknüpfter 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, zu verstehen ist,

und wobei sowohl an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

ein an ein Stickstoffatom der vorstehend genannten 5-gliedrigen monocyclischen oder kondensierten Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

alle vorstehend genannten Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten oder heteroaromatischen Molekülteilen, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

in allen vorstehend genannten 4- 7-gliedrigen Cycloalkylenimino-  
nogruppen der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di- ( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

zusätzlich eine in den vorstehend genannten Resten vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrugrestes vorliegen kann,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

$R_e$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_f$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_g$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der  $R_e$  bis  $R_g$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R^1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^6$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-

carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylamino-, 1-Naphthylamino- oder 2-Naphthylaminogruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonylaminogruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylphenylgruppe, die in den aromatischen Teilen jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine Heteroarylgruppe oder eine Heteroaryl-phenylgruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine geradkettige  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die terminal

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoffatom oder im Fall der beiden erstgenannten Gruppen auch über ein Stickstoffatom gebundene Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinoxalinyl- oder Chinazolinylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe substituiert ist, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung der Piperazinogruppe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,  $C_{1-8}$ -Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder substituiert sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonylphenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe oder

durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenoxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe oder

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)phenylcarbonylamino-Gruppe

substituiert ist,

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung

der Piperazinogruppe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl- oder [1,2,3]-Thiadiazol-4-ylgruppe zu verstehen ist und

alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Cyanogruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

oder/und ein an ein Stickstoffatom einer Heteroarylgruppe oder heteroaromatischen Molekülteils gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R^1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^6$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Phenylaminogruppe,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-carbonylamino- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylaminogruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylphenylgruppe,

eine geradkettige  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die terminal

durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe, die jeweils durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl- oder Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl- oder 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl- oder [1,2,3]-Thiadiazol-4-ylgruppe substituiert ist, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine Phenyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-



carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte 4-Piperidinygruppe,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe oder

durch eine Hydroxycarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe oder

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylaminogruppe

substituiert ist, bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Cyano- oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein Salz gemäß Anspruch 4 ne-

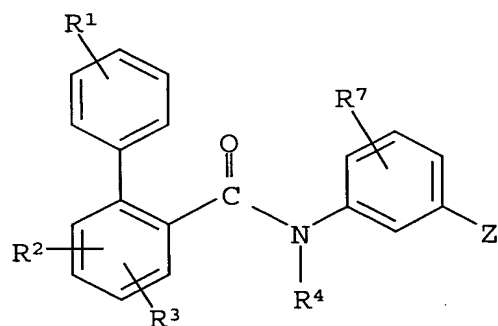
ben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein Salz gemäß Anspruch 4 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein Salz gemäß Anspruch 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der

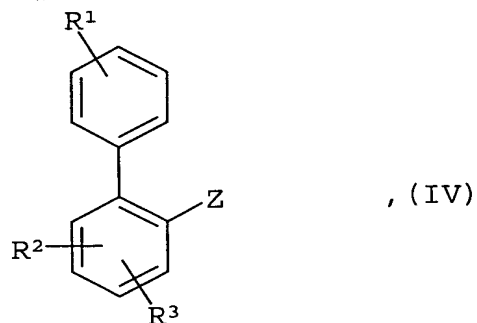
R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



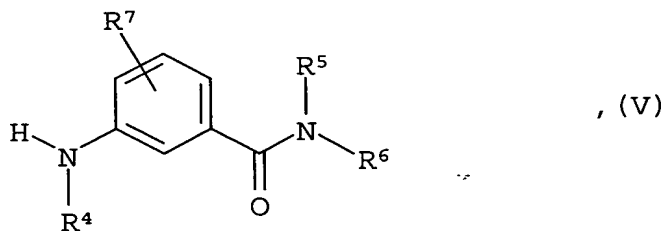
in der  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind,  
umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, und Z  
eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer  
Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der  
R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind,  
umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid übergeführt wird und/oder

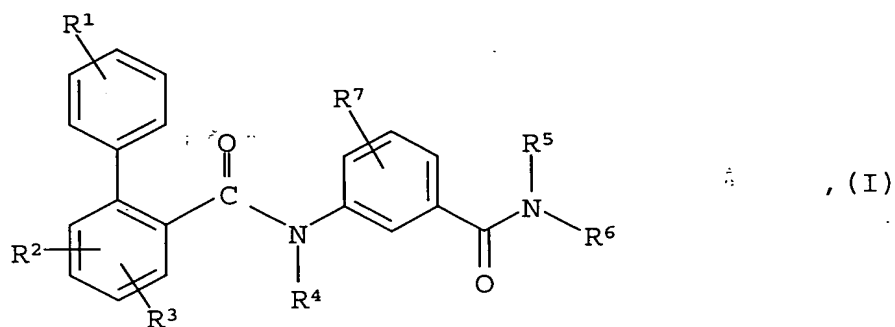
erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.